

SHEET PATH IN ORAL CAVITY

Patent number: JP62178513

Publication date: 1987-08-05

Inventor: MIZOBUCHI TADAFUMI; OOJI YOSHIKIMI; SAKO SEIICHI; ROKUSHIYA KANEYOSHI

Applicant: TEIKOKU SEIYAKU KK

Classification:


- International: A61K9/70

- european: A61K9/00M18D; A61K9/70

Application number: JP19860020468 19860201

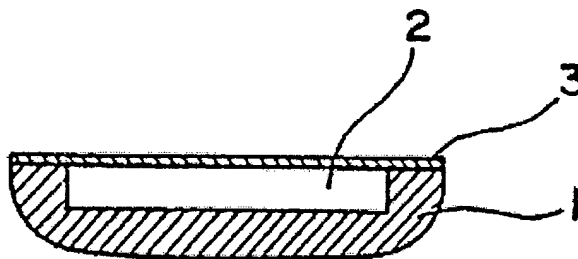
Priority number(s): JP19860020468 19860201

Also published as:

 US4876092 (A1)

Abstract of JP62178513

PURPOSE:The titled patch consisting of a pressure-sensitive adhesive layer comprising a carboxyvinyl polymer, a water-insoluble methacrylic acid copolymer, a polyhydric alcohol and a drug as essential components and a water-insoluble substrate material layer having impermeability to water. **CONSTITUTION:**A sheet patch in oral cavity consisting of a pressure-sensitive adhesive layer comprising a blend of a carboxyvinyl polymer (e.g., polyacrylic acid, etc.,) and a water-insoluble methacrylic acid copolymer (e.g., ethyl methacrylate, methacrylic acid chloride trimethylammonium ethyl copolymer, etc.,) in a weight ratio of 5:1-200:1, a polyhydric alcohol and a drug as essential components and a water-insoluble substrate material layer having impermeability to water comprising a water-insoluble film-forming high polymer (e.g., ethyl cellulose having ≥ 1.5 substitution degree of ethoxy group, etc.,) and a plasticizer (e.g., castor oil, etc.,) as essential components. **EFFECT:**The patch is retained in mucosa of the oral cavity for a long time and simultaneously releases the drug efficiently and durably.



⑫ 公開特許公報(A)

昭62-178513

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月5日

A 61 K 9/70

V-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑭ 発明の名称 シート状口腔内貼付剤

⑰ 特 願 昭61-20468

⑱ 出 願 昭61(1986)2月1日

⑲ 発 明 者 溝 淵 忠 文 香川県大川郡志度町大字志度1416番地1
⑲ 発 明 者 大 字 祥 仁 香川県大川郡大内町馬篠184番地42
⑲ 発 明 者 佐 幸 誠 一 阿南市横見町中川原21番地の1
⑲ 発 明 者 六 車 謙 喜 香川県大川郡大川町富田中2281
⑳ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地
㉑ 代 理 人 弁理士 青 山 蓼 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

シート状口腔内貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) カルボキシビニルポリマー、水不溶性メタ
アクリル酸共重合体、多価アルコール及び薬剤を
必須成分とする粘着性層と、薬学的に許容し得る
水不溶性造膜性高分子と可塑剤を必須成分とする
水不透過性・水不溶性支持体層からなるシート状
口腔内貼付剤。

(2) 該支持体層の水不溶性造膜性高分子が、水
不溶性セルロース誘導体の1種又は2種以上であ
る前記第1項に記載のシート状口腔内貼付剤。

(3) カルボキシビニルポリマーと水不溶性メタ
アクリル酸共重合体の重量比が5:1~200:1
である前記第1項または第2項に記載のシート状
口腔内貼付剤。

(4) 該粘着性層と該支持体層により構成される
シート状口腔内貼付剤の厚さが25~500 μ m
である前記第1項から第3項のいずれかに記載の

シート状口腔内貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はカルボキシビニルポリマー、水不溶性
メタアクリル酸共重合体、多価アルコール及び薬
剤を必須成分とする粘着性層と、薬学的に許容し
得る水不溶性造膜性高分子と可塑剤を必須成分と
する水不透過性・水不溶性支持体層からなるシー
ト状口腔内貼付剤に関する。

従来技術

口腔内用徐放性製剤として従来より舌下錠、ト
ローチ剤、パッカル剤等が知られているが、これ
らの製剤は固く、かつある程度厚みを有するため
違和感を伴い短時間に噛み砕かれたり飲み下され
てしまい長時間にわたり薬剤を口腔内粘膜に投与
する製剤としては満足すべきものではない。また、
近年、口内炎用剤として患部に直接付着させる錠
剤が市販されているが、この製剤は固く、かつあ
る程度厚みを有するため違和感を伴い舌により剥
がされたり飲食時に飲み下される等、長時間口腔
内に留めておくことは困難である。また、これ

らの製剤は、口内に於いては全て溶解あるいは崩壊する成分により構成されているため、製剤中の薬剤の大部分が口腔粘膜に投与されることなく飲み下されており口腔用徐放製剤としては、未だ不十分なものであると言わざるを得ない。

発明の目的

そこで、本発明者等は、口腔内粘膜に長時間付着し、かつ薬剤を口腔内粘膜に持続的に放出する口腔用徐放製剤について種々検討した結果、カルボキシビニルポリマー、水不溶性メタアクリル酸共重合体、多価アルコール及び薬剤を主として配合した粘着性層と、水不溶性造膜性高分子及び可塑剤を主として配合した水不透過性、水不溶性支持体層よりなるシート状口腔内貼付剤を口腔内粘膜に適用すると容易に密着し、唾液等の分泌液や飲食、会話等の影響を受けることなく長時間口腔粘膜に滞留すると同時に該薬剤を効率的且つ持続的に放出し、局所的ならびに全身的な薬剤の持続的投与に適したシート状製剤とすることができることを見出した。

トフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の水不溶性セルロース誘導体があげられる。

可塑剤としては例えば、ヒマシ油、トリアセチン、前記と同様の多価アルコール類があげられる。

配合される薬剤としては、口腔内粘膜からの吸収に適した全ての薬物が含まれる。例えばベンゾジアゼピン系薬剤、精神神経用剤、鎮けい剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、亜硝酸剤、カルシウム拮抗剤、抗アレルギー剤、口腔疾患用剤、歯科疾患用剤、ホルモン剤、ビタミン剤、嫌煙剤、抗悪性腫瘍剤、抗生物質製剤、化学療法剤などがあげられるが、これらの薬剤のなかでも、比較的少量で投与可能な生理活性の高い薬剤、経口投与で用いた場合代謝をうけやすい薬剤や消化管傷害のある薬剤あるいは利用度の低い薬剤、皮下注射など注射剤として用いられている薬剤などが適している。

本発明の粘着性層中のカルボキシビニルポリマ

本発明は上記知見に基づいて完成されたものである。

発明の構成および効果

本発明の粘着性層において使用する水不溶性メタアクリル酸共重合体は、凝剤等のコーティング剤として利用されているもので、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーやメタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマーなどがあげられる。

カルボキシビニルポリマーとしては、ポリアクリル酸や、その一部を架橋した物、例えばカーボポールなどの酸型のものがあげられる。

多価アルコールとしては例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、ソルビトール等があげられる。

本発明の支持体層に使用する水不溶性造膜性高分子としては、例えばエトキシ基の置換度が1.5以上のエチルセルロース、セルロースアセテ

ーと水不溶性メタアクリル酸共重合体の重量比は5:1~200:1、好ましくは50:1~150:1で、両者合計の配合割合は粘着性層成分全量に対して40~98W/W%、好ましくは60~95W/W%である。他の成分の多価アルコールの配合割合は同様に粘着性層全重量に基づいて1~50W/W%、好ましくは5~20W/W%である。また薬剤の使用割合は、薬物の種類、所望の効果などによっても異なるが、一般に粘着性層の全重量に基づいて0.1~50W/W%、好ましくは1~30W/W%である。水不透過性、水不溶性支持体層中の水不溶性造膜性高分子と可塑剤との重量比は20:1~1:1、好ましくは10:1~3:2である。

粘着性層の厚さは10~480 μ m、好ましくは20~300 μ m、支持体層は10~200 μ m、好ましくは20~150 μ mである。

粘着性層と支持体層による本発明のシート状口腔内貼付剤の厚さは20~500 μ m、好ましくは50~350 μ mとすることにより、口腔粘膜

に貼付した際に違和感の少ない、柔軟で、初期粘着性が良く、長時間貼付可能な、薬剤の持続的放出性に優れたシート状口腔内貼付剤とすることが出来る。

本発明のシート状口腔内貼付剤の水不透過性、水不溶性支持体層の代わりに、水透過性あるいは水溶性あるいは水崩壊性の支持体層を用いた場合、粘着性層が放出性に優れているため、薬剤の多くが飲み下されてしまう。また、支持体層がない場合は薬剤の多くが飲み下されてしまうと同時に長時間貼付することができない。粘着性層のカルボキシビニルポリマーと水不溶性メタアクリル酸共重合体の配合割合でカルボキシビニルポリマーがより多い場合は、長時間貼付することができず、少ない場合は初期粘着性が悪く且つ放出性がわるい。また本発明の口腔内貼付剤の厚さが厚い場合は、違和感を伴うため不快であると同時に舌により剥がされるなど、長時間口腔粘膜に貼付しておくことができず、また、薄い場合は薬効を得られないに十分な量の薬剤を配合することが出来ない。

優れた効果を有することを示す。

実施例 1

粘着性層用組成物：

成 分	配合量
ハイビスワコー（カルボキシビニルポリマー）	12g
オイドラギット RS（メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー）	0.12g
ポリエチレングリコール 400	2g
酸化チタン	0.6g
トリウムシノロンアセトニド	0.06g
エタノール	140ml

上記成分を攪拌下混練溶解させて均一なペーストを得る。

支持体層用組成物：

成 分	配合量
エトセル（STD）（エトキシ含有量48～49.5のエチルセルロース）	15g

本発明のシート状口腔内貼付剤に、酸化チタン、タルク等の賦形剤、あるいは色素などの着色剤などを添加してもよい。

本発明の口腔内貼付剤を製造するには、前記の粘着性層用組成物をアルコール等の溶媒に均一混合し、これを常法により所望の厚さとなるよう展延し、これを乾燥して得られる粘着性層シートに、支持体層用組成物を粘着性層と同様に溶媒に溶解しこれを常法により所望の厚さに展延積層し、乾燥後所望の大きさに裁断して第1図に示すシート状口腔内貼付剤とする。別法として粘着性層シートを、所望の大きさに裁断したのち、これに前記と同様の支持体層用組成物の溶液を噴霧または塗布して粘着性層のまわりを支持体層が被覆するようにしたのち乾燥して第2図に示すシート状口腔内貼付剤とする。第1図および第2図中、1は支持体層、2は粘着性層、3は離型紙を意味する。

次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが本発明はこれらに限定されない。また種々の実験例により本発明のシート状口腔内貼付剤が

ヒマシ油	4g
赤色2号	10mg
エタノール	140ml

上記成分を混合し均一なペーストを得る。

上記粘着性層用組成物を展延機に入れ、離型紙上に展延後乾燥して粘着性層シート（粘着性層厚：100 μ m）を得る。次に支持体層用組成物を展延機に入れ、粘着性層シート上に展延し、乾燥させて支持体層（支持体層厚：50 μ m）を形成させる。得られたシートを所定のサイズ（0.5cm²）に裁断し、1枚当たりトリウムシノロンアセトニド25 μ gを含有する第1図に示すようなシート状口腔内貼付剤を得る。

実施例 2

前記実施例1と同様にして得られる粘着性層用シートを所定のサイズ（0.5cm²）に裁断し、この粘着性層片上に前記実施例1と同様にして得られる支持体層用組成物を所定の厚さに塗布し、乾燥して、1枚当たりトリウムシノロンアセトニド25 μ gを含有する第2図に示すようなシート状口

腔内貼付剤(粘着性層厚:100 μ m、支持体層厚:50 μ m)を得る。

実施例3

粘着性層用組成物:

成 分	配合量
ハイビスワコー	12g
オイドラギット RS	0.2g
プロピレングリコール	2.08g
酸化チタン	0.6g
デキサメタゾン	0.06g
エタノール	140ml

支持体層用組成物:

成 分	配合量
セルロースアセテートフタレート	12g
トリアセチン	7g
赤色2号	10mg
アセトン	140ml

上記の処方に従い、前記実施例1と同様にして、それぞれ粘着性層用組成物および支持体層用組成物を調製し、これらを用いて粘着性層厚:100

インドメタシン	8.13g
エタノール	105.62g

支持体層用組成物:

成 分	配合量
ヒドロキシプロピルセルロース	
フタレート	17g
グリセリン	3g
エタノール	70ml
アセトン	70ml

上記の処方に従い、前記実施例1と同様にして、それぞれ粘着性層用組成物および支持体層用組成物を調製し、これらを用いて粘着性層厚:150 μ m、支持体層厚:25 μ mのシートを得、各1cm²に裁断して、1枚当たりインドメタシン5mgを含有する第1図に示すようなシート状口腔内貼付剤を得る。

実施例6

粘着性層用組成物:

成 分	配合量
ハイビスワコー	12g

μ m、支持体層厚:100 μ mのシートを得、各0.5cm²に裁断して、1枚当たりデキサメタゾン25 μ gを含有する第1図に示すようなシート状口腔内貼付剤を得る。

実施例4

実施例3と同一の処方に従い、前記実施例2と同様にして、粘着性層シートを各0.5cm²に裁断し、この粘着性層片上に支持体層を塗布し、乾燥して、1枚当たりデキサメタゾン25 μ gを含有する第2図に示すようなシート状口腔内貼付剤(粘着性層厚:100 μ m、支持体層厚:50 μ m)を得る。

実施例5

粘着性層用組成物:

成 分	配合量
ハイビスワコー	12g
オイドラギットE (メタアクリルジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー)	0.25g
ポリエチレングリコール 400	4g
オイドラギット RS	0.2g
1,3-ブタンジオール	4g
酸化チタン	0.6g
ニコチン	6.13g
エタノール	135ml

支持体層用組成物:

成 分	配合量
エトセル(STD)	15g
グリセリン	5g
赤色2号	10mg
エタノール	140ml

上記の処方に従い、前記実施例1と同様にして、それぞれ粘着性層用組成物および支持体層用組成物を調製し、これらを用いて粘着性層厚:150 μ m、支持体層厚:50 μ mのシートを得、各1cm²に裁断して、1枚当たりニコチン4mgを含有する第1図に示すようなシート状口腔内貼付剤を得る。

実施例7

粘着性層用組成物:

成 分	配合量
-----	-----

ハイビスワコー	12g
オイドラギット RS	0.4g
ポリエチレングリコール 400	6g
ニフェジピン	18.4g
エタノール	120ml

支持体層用組成物：

成 分	配合量
エトセル(STD)	15g
ヒマシ油	6g
エタノール	140ml

上記の処方に従い、前記実施例1と同様にして、それぞれ粘着性層用組成物および支持体層用組成物を調製し、これらを用いて粘着性層厚：200 μ m、支持体層厚：50 μ mのシートを得、各1cm²に裁断して、1枚当たりニフェジピン10mgを含有する第1図に示すようなシート状口腔内貼付剤を得る。

実施例8

粘着性層用組成物：

成 分	配合量
-----	-----

実施例9

粘着性層用組成物：

成 分	配合量
ハイビスワコー	12g
オイドラギット RS	0.12g
ポリエチレングリコール 400	2g
酸化チタン	0.6g
食用色素赤色2号	0.954g
エタノール	140ml

支持体層用組成物：

成 分	配合量
エトセル(STD)	15g
ヒマシ油	4g
エタノール	140ml

上記の処方に従い、前記実施例1と同様にして、それぞれ粘着性層用組成物および支持体層用組成物を調製し、これらを用いて粘着性層厚：100 μ m、支持体層厚：50 μ mのシートを得、各0.5cm²に裁断して、第1図に示すようなシート状貼付剤を得る。

ハイビスワコー	12g
オイドラギット E	0.25g
1,3-ブタンジオール	7g
ボルタレン	7.18g
エタノール	17ml
精製水	90ml

支持体層用組成物：

成 分	配合量
ヒドロキシプロピルセルロース	
フタレート	17g
グリセリン	3g
エタノール	70ml
アセトン	70ml

上記の処方に従い、前記実施例1と同様にして、それぞれ粘着性層用組成物および支持体層用組成物を調製し、これらを用いて粘着性層厚：150 μ m、支持体層厚：100 μ mのシートを得、各1cm²に裁断して、1枚当たりボルタレン4mgを含有する第1図に示すようなシート状口腔内貼付剤を得る。

参考例1

実施例9で得られた粘着性層シートを各0.5cm²に裁断し、支持体層を持たないシート状貼付剤を得る。

次に本発明のシート状口腔内貼付剤が優れたものであることを以下の実験例により示す。

実験例1

実施例1で得られた製剤を試料A、実施例1からハイビスワコーを除き同様に製造した製剤を試料B、オイドラギットRSのみを除き実施例1と同様に製造した製剤を試料C、同様にオイドラギットRSを0.05gとして製造した製剤を試料D、同様にオイドラギットRSを2.5gとして製造した製剤を試料E、実施例2による製剤をF、実施例3による製剤をG、実施例4による製剤をH、実施例5による製剤をI、実施例6による製剤をJ、実施例7による製剤をK、実施例8による製剤をLとする。これらの試料を37 \pm 0.5 $^{\circ}$ Cに加温した0.1M pH6.2リン酸塩緩衝液800mlを加えた1ℓビーカーの側面10ヶ所に円形状に

10枚貼付し、液温を $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に保ち、マグネティック・スクレーにて100 r. p. mで攪拌しながら8時間後まで経時的にその脱落状況を観察した。その結果を以下の第1表に示す。

第1表

時間 試料		0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	脱落枚 数合計	貼付* ポイント
A	1回目	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	93.6
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	95.6
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0.5	1.5	2	94.6
B	1回目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2回目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	平均	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C	1回目	0	8	4	0	0	0	0	0	0	10	0.6
	2回目	0	9	1	0	0	0	0	0	0	10	0.3
	平均	0	8.5	1.5	0	0	0	0	0	0	10	0.4
D	1回目	0	0	2	8	0	0	0	0	0	10	7.2
	2回目	0	0	1	7	2	0	0	0	0	10	9.4
	平均	0	0	1.5	7.5	1	0	0	0	0	10	8.3
E	1回目	0	0	3	7	0	0	0	0	0	10	6.7
	2回目	0	0	4	6	0	0	0	0	0	10	6.1
	平均	0	0	3.5	6.5	0	0	0	0	0	10	6.4
F	1回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
G	1回目	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	93.3
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	95.6
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	2.5	94.4

第1表(続き)

時間 試料		0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	脱落枚 数合計	貼付* ポイント
H	1回目	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	97.8
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	98.9
I	1回目	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	93.3
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	93.3
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	93.3
J	1回目	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	95.6
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	95.6
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	95.6
K	1回目	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	97.8
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	97.8
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	97.8
L	1回目	0	0	0	0	0	0	0	1	4	5	86.9
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	86.7
	平均	0	0	0	0	0	0	0	0.5	5	5.5	94.6

*貼付ポイント=(各時間に於ける貼付残存枚×各時間数)の
合計+360×100(但し1時間未満の時間数は0とする。)

この表から明らかなように本発明による実施例

1~8によるA、F、G、H、I、J、K、Lは8時間後においても脱落した枚数は平均10枚中2枚にすぎない。また、カルボキシビニルポリマーおよびメタアクリル酸共重合体の両者を含むD及びEは、メタアクリル酸共重合体を含まないCに対して、明らかな貼付時間の差を認めた。なお、試料Bは、ピーカ側面には全く付着しなかった。

実施例2

実施例9により製造された製剤を試料M、参考例1により製造された製剤を試料Nとし以下の溶出試験を実施した。

試験方法は日本薬局法・一般試験法44溶出試験法(パドル法)による。

試料(MまたはN)3枚を攪拌翼に貼り、予め $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した試験液*250mlを入れた溶出試験器(第3図を参照。図中、(i)は回転軸、(ii)は試験液、(iii)は攪拌翼、(iv)は試料を意味する)に攪拌翼全体が浸るように固定する。この液中で、攪拌翼を一定速度(50 r. p. m)で回転さ

せる。試験開始後、15、30、45、60、90、120、180、240分後にそれぞれ溶出液を採取し、採取した各溶出液と同容量の試験液(予め $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温)を加える。採取した各溶出液中の食用色素赤色2号について定量し、累積溶出率と時間の関係について第4図に示した。

*試験液

日本薬局法・一般試験法36崩壊試験法第2液
0.2Mリン酸二水素カリウム試液250mlに水酸化ナトリウム試液118ml及び水を加えて1000mlとする。この液は無色透明で、そのpHは約6.8である。

第4図により支持体のない試料Nは、試験開始後わずか1時間で80%以上の溶出率を示すのに対して、本発明の支持体を持つ試料Mは試験開始後4時間後においてさえ約30%の溶出率を認めるにすぎない。この結果より、本発明による製剤を口腔粘膜に貼付した場合、含有する薬剤の大部分が粘着面の粘膜側に放出されていることが容易に判断される。また、試料Nは3時間後にすべて

3-1. 溶出試験

日本薬局法・一般試験法44溶出試験法に準ずる。

回転バスケット法

回転数 : 100 r. p. m

試験液 : 実施例2に記載の*試験液

試験開始後、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後の各時間ごとに溶出液全量を交換し、各溶出液中のトリアムシノロンアセトニドを定量する。

結果は以下の第2表及び第5図に示す。

3-2. 5%ポリアクリルアミドゲルへの移行試験

37°C の一定温度にした第6図に記載の装置(第6図中、aは試料、bはシャーレ、cは5%ポリアクリルアミドゲルを意味する)を6個用意し、各シャーレ中の5%ポリアクリルアミドゲル上に試料A及び試料Xを3枚ずつ置き、0.5、1、2、4、6時間後に各シャーレ中の試料を取り出し、試料中のトリアムシノロンアセトニドの残存量を定量

崩壊し試験を中止した。

実験例3

以下の処方からなる市販の口腔内貼付剤(試料X)を比較例として用いた。

粘着性層用組成物 :

成 分	配合量
カルボボール934 (ポリアクリル酸共重合体)	50
ヒドロキシプロピルセルロース	50
ステアリン酸マグネシウム	0.5
トリアムシノロンアセトニド	0.125

支持体層用組成物 :

成 分	配合量
乳 糖	81
ヒドロキシプロピルセルロース	9
カルボキシメチルセルロース	
カルシウム	10
ステアリン酸マグネシウム	0.5

上記試料Xと本発明の実施例1により製造された試料Aにより以下の比較試験を実施した。

し、ポリアクリルアミドゲルへの移行率を求める。結果は第3表及び第7図に示す。

3-3. 放出試験

第8図に示した装置(第8図中、イはゴム栓、ロは透析膜、ハは試料、ニは試験液を意味する)を用意し、透析膜上に試料Aまたは試料Xを貼付し、 37°C で毎分100回転で左右に振動させ、試験開始後、0.5、1、2、4時間後にそれぞれ放出液を採取し、採取した各放出液と同容量の試験液を加える。採取した放出液中のトリアムシノロンアセトニドを定量する。結果は第4表及び第9図に示す。

第2表. 溶出試験

		n = 3 溶出率(%)				
溶出時間	試料	0.5 時間	1	2	4	6
A	I	48.4	15.5	13.6	11.6	3.4
	II	47.6	13.7	13.2	13.8	5.8
	III	44.1	11.5	12.5	12.4	5.8
	平均	46.7	13.6	13.1	12.6	5.0
X	I'	20.5	42.1	30.3	7.1	0
	II'	14.1	42.4	35.0	8.5	0
	III'	16.2	37.6	39.5	6.7	0
	平均	16.9	37.6	39.5	6.7	0

第3表. 5%ポリアクリルアミドゲルへの移行試験

		n = 3 移行率(%)					
放置時間	試料	0.5 時間	1	2	4	6	8
A	I	16.9	17.7	36.5	33.9	46.3	49.8
	II	18.4	26.9	30.5	47.1	44.8	53.7
	III	18.6	26.5	33.9	39.5	44.8	54.9
	平均	17.3	23.7	33.6	40.2	45.3	52.8
X	I'	0	7.9	9.6	15.3	20.5	18.6
	II'	2.8	1.0	16.3	17.2	22.2	23.2
	III'	7.7	7.3	13.1	16.0	19.9	21.4
	平均	3.5	5.4	13.0	16.2	20.9	21.1

れたものであることがわかる。

実験例4

本発明による製剤(実施例1による試料A、実施例2による試料F)及び比較製剤として試料Xを健康なボランティア20名の口腔粘膜(頬内側の歯肉に接する面)に貼付し、その貼付時間、違和感、貼り易さ及び剥がし易さについてアンケート調査し第5表および第6表の結果を得た。

貼付時間および実施方法：午前9時に口腔粘膜に各試料を貼付し、午後5時まで8時間実施したが、それまでに消失または剥がれた場合は、その時点で実験を中止し、また午後5時において貼付しているものについてはその時点で剥離し、剥がし易さについてアンケート調査を実施した。なお、試験時間中に2回の喫茶と1回の食事を含んでいる。第5表中の人数は各試料が消失または剥がれた人数を意味する。

第4表. 放出試験

		n = 3 放出率(%)				
放出時間	試料	0.5 時間	1	2	4	6
A	I	30.9	43.8	67.2	85.5	84.8
	II	31.9	47.3	70.3	78.4	87.2
	III	27.0	42.8	61.9	76.3	78.4
	平均	29.9	44.6	66.5	80.1	83.5
X	I'	0	4.7	8.5	16.9	30.1
	II'	0	3.7	8.1	19.5	35.0
	III'	0	6.8	10.7	18.2	32.5
	平均	0	5.1	9.1	18.2	32.5

各試験結果より、試料Xの場合、溶出試験において4時間後に100%溶出しているにもかかわらず、移行試験及び放出試験においては、同じ4時間後では僅かに10%台の移行率及び放出率にすぎない。これらの結果により、試料X中の大部分の薬剤は、貼付粘膜側には放出されず、飲み下されていると考えられる。

一方本発明による試料Aは、移行試験及び放出試験により、高い移行率及び放出率を持つと同時に薬剤の持続的な移行を示しており、これらより本発明による本製剤は口腔貼付剤として非常に優

第5表. 貼付時間

		(人数)							
時間	試料	1 未満	2	3	4	5	6	7	8
	A	0	0	0	1	7	9	1	1
	F	0	0	0	0	0	0	1	3
	X	6	9	1	0	0	0	0	0

第6表. 違和感、貼り易さおよび剥がし易さ

		(人数)		
試料		A	F	X
違和感	常に違和感を感じる	5	1	18
	時々違和感を感じる	11	3	2
	気にならなかった	4	16	0
貼り易さ	貼り易い	14	14	4
	貼り難い	3	2	10
	不明	3	4	6
剥がし易さ	剥がし易い	1	7	—
	剥がし難い	—	8	—
	不明	—	1	—

実験例5

本発明による製剤の薬理的効果を、ハムスター口腔内粘膜におけるキシレン刺激による血管透過

性こう進の抑制作用により確認した。

<被験試料>

実施例 1 により製造されたトリアムシノロンアセトニド含有シート状口腔内貼付剤(試料 A)及び対照薬剤としてトリアムシノロンアセトニドを同量含有する試料 X を使用した。

<実験方法>

実験動物としてハムスターを用いて、経麻酔下に 1% Evan's blue を静脈内に投与(0.5ml/100gW)し、直ちに右側頬袋を反転露出してキシレンを含浸させた直径 10 mm のフェルトで頬袋粘膜を 30 秒間刺激後、被験試料を貼付した。

貼付時間は、0.5、1、2 および 4 時間とした。

所定時間経過後、右側頬袋を皮膚とともに切りだして貼付部の中心を直径 7 mm のポンチで打抜き、粘膜のみを剥離してアセトン:0.3% Na₂SO₄:(7:3) 5 ml で 16 ~ 20 時間漏出した色素を抽出し、その吸光度を分光光度計で波長 620 nm にて測定した。なお、吸光度は上記混液をブランク(0)として測定し絶対値の平均値で第 7 表に記載した。

行ったときの結果を、累積溶出率と時間の関係で示したグラフである。

第 6 図は、移行試験に使用した装置の概略図である。

第 7 図は試料 A および X について移行試験を行ったときの結果を、移行率と時間の関係で示したグラフである。

第 8 図は、放出試験に使用した装置の概略図である。

第 9 図は試料 A および X について放出試験を行ったときの結果を、放出率と時間の関係で示したグラフである。

図面中の符号はつぎのとおりである。

- 1: 支持体層、2: 粘着性層、3: 離型紙、
- i: 回転軸、ii および iii: 試験液、iii: 攪拌翼、
- iv、a および b: 試料、b: シャーレ、
- c: 5% ポリアクリルアミド、イ: ゴム栓、
- ロ: 透析膜

特許出願人 帝國製薬株式会社

代 理 人 香 山 商 会

第 7 表. ハムスター頬袋粘膜における血管透過

こう進抑制作用

(n=10)

適用時間 試料	0.5 時間	1.0	2.0	4.0
無処置対照	39.4	42.8	44.8	45.8
試料 A	14.2	9.5	8.9	13.7
試料 X	16.6	13.6	11.7	16.9

本発明による試料 A は、0.5 ~ 4 時間の各時間に於て抑制率 64 ~ 80 % と、対照薬剤である試料 X に比べ 10 % 以上の高い抑制率を示しており、優れた口腔貼付剤といえる。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図および第 2 図は、本発明のシート状口腔内貼付剤の断面図である。

第 3 図は、溶出試験に使用した試験器の概略図である。

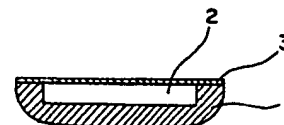
第 4 図は、試料 M および N について溶出試験を行ったときの結果を、累積溶出率と時間の関係で示したグラフである。

第 5 図は、試料 A および X について溶出試験を

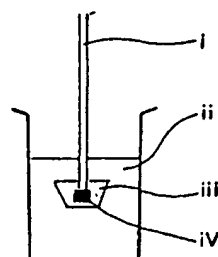
第 1 図



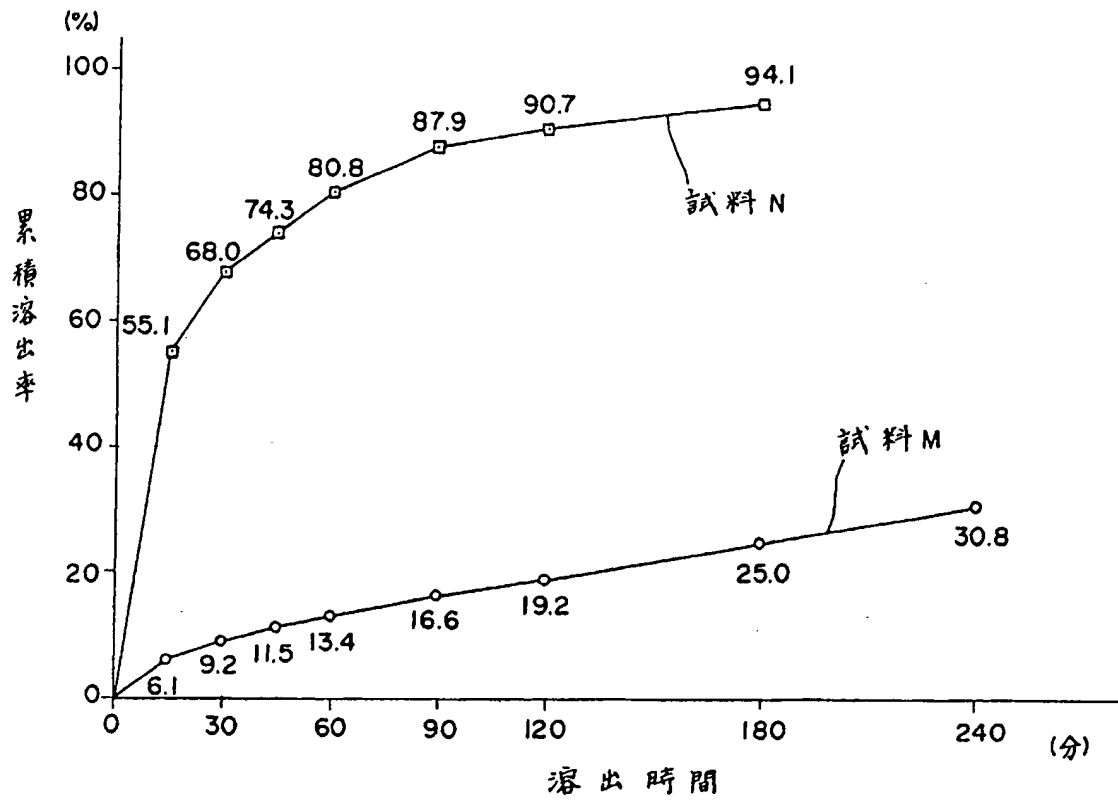
第 2 図



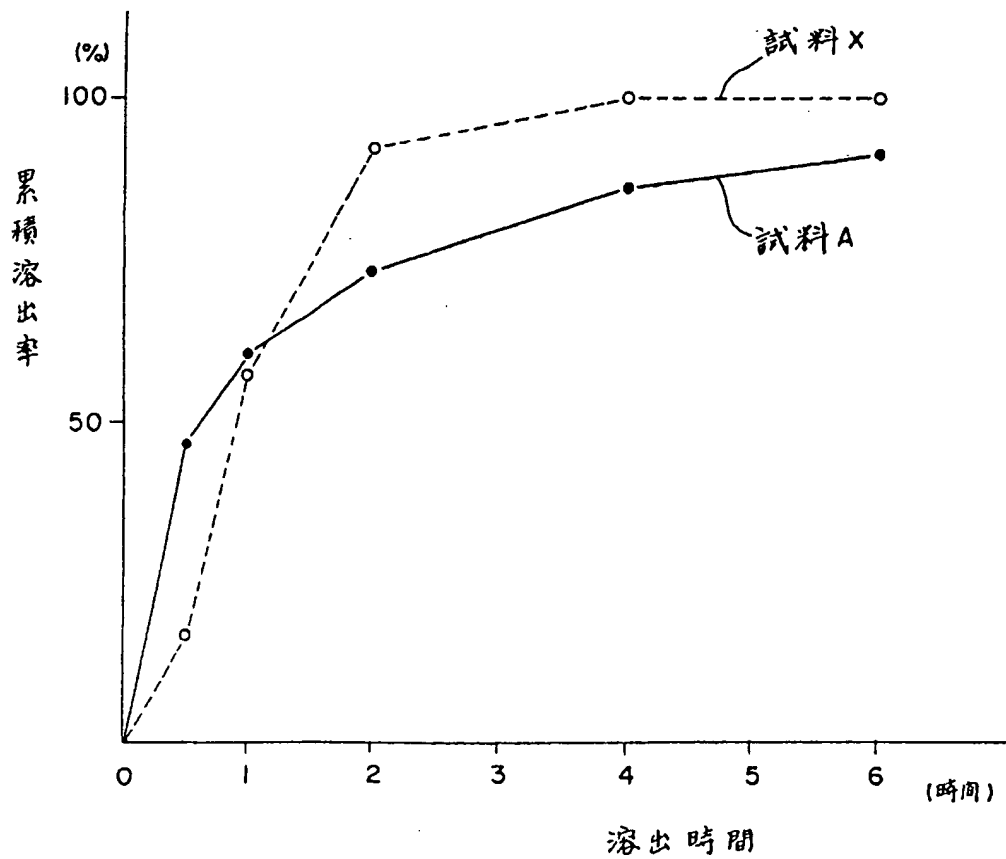
第 3 図



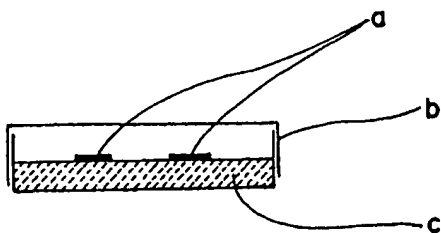
第 4 図



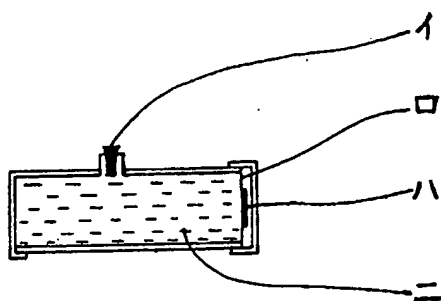
第 5 図



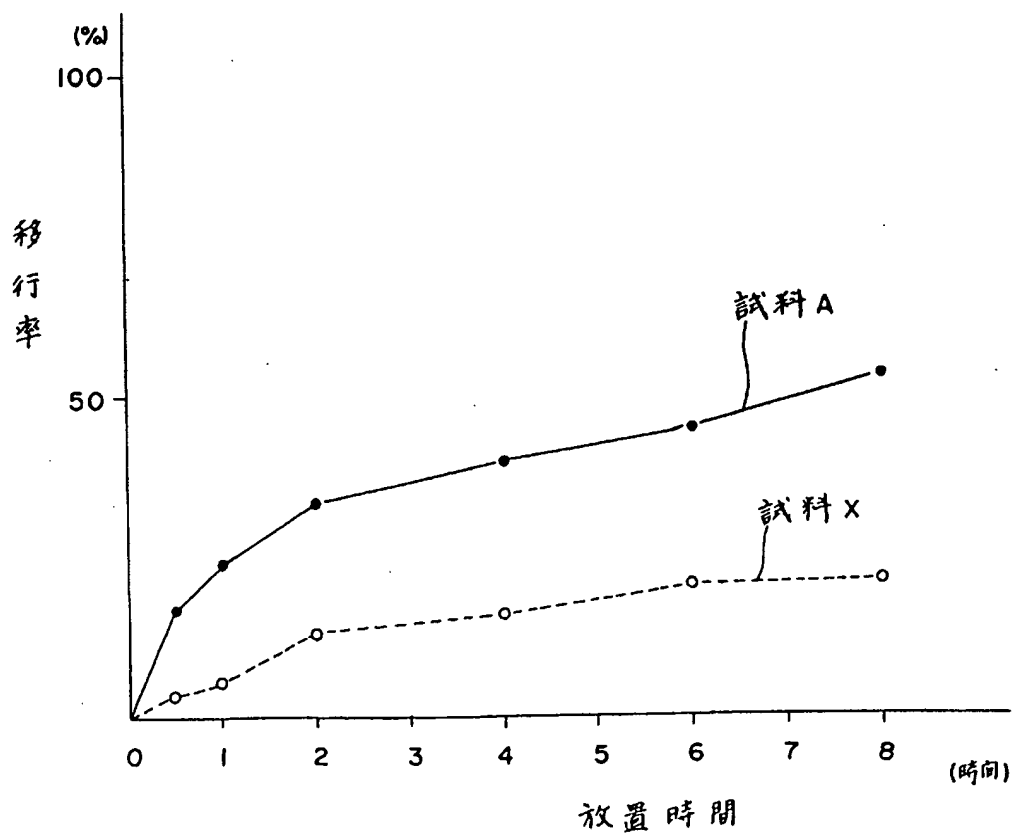
第 6 図



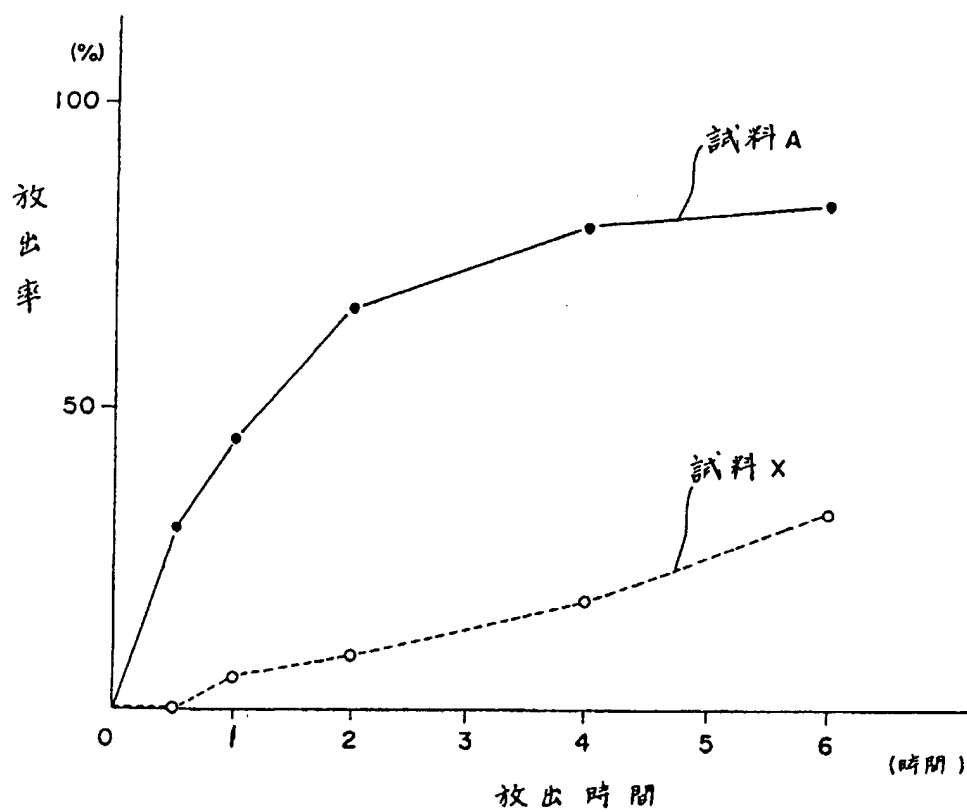
第 8 図



第 7 図



第 9 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.